

复方血栓通胶囊联合康柏西普治疗老年黄斑变性的临床研究

李 彬, 洪 萌, 晁小蕊, 李权达, 谢艳艳, 张建华, 石荣先*

河南大学第一附属医院 眼科, 河南 开封 475000

摘要: **目的** 探讨复方血栓通胶囊联合康柏西普治疗老年黄斑变性的临床疗效。**方法** 选取 2016 年 1 月—2020 年 12 月河南大学第一附属医院收治的 200 例黄斑变性患者, 按照随机抽样法将所有患者分为对照组与治疗组, 每组各 100 例。对照组患者使用康柏西普眼用注射液。治疗组在注射康柏西普眼用注射液后第 2 天口服复方血栓通胶囊, 3 粒/次, 3 次/d, 连续用药 3 个月。两组患者康柏西普注射每月 1 次, 连续 3 次, 并进行每月定期随访 1 次。观察两组的临床疗效, 比较两组眼血液动力学指标和血清相关因子水平的变化情况。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率是 90.0%, 显著高于对照组的 78.0% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组收缩期峰值流速 (PSV)、舒张末期流速 (EDV) 显著升高, 但阻力指数 (RI)、黄斑中心视网膜厚度 (CMT) 显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组眼底血流动力学指标改善优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 C-反应蛋白 (CRP) 和血管内皮生长因子 (VEGF) 水平显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血清 CRP、VEGF 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 复方血栓通胶囊联合康柏西普治疗老年黄斑变性具有较为理想的疗效, 可有效改善血清 CRP、VEGF 水平及眼底血流动力学指标, 具有较高的临床应用价值。

关键词: 复方血栓通胶囊; 康柏西普眼用注射液; 黄斑变性; 收缩期峰值流速; 血管内皮生长因子

中图分类号: R988.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)11-2360-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.11.028

Clinical study of Compound Xueshuantong Capsules combined with conbercept in treatment of age-related macular degeneration

LI Bin, HONG Meng, CHAO Xiao-rui, LI Quan-da, XIE Yan-yan, ZHANG Jian-hua, SHI Rong-xian

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng 475000, China

Abstract: Objective To investigate the effect of Compound Xueshuantong Capsules combined with conbercept in treatment of age-related macular degeneration. **Methods** A total of 200 patients with macular degeneration admitted to the First Affiliated Hospital of Henan University from January 2016 to December 2020 were selected and divided into control group and treatment group according to random sampling method, with 100 cases in each group. Patients in the control group were received Conbercept Ophthalmic Injection. Patients in the treatment group were *po* administered with Compound Xueshuantong Capsules on the second day after injection of Conbercept Ophthalmic Injection, three grains/time, three times daily, the drug was administered continuously for 3 months. Patients in both groups were injected with compaxerib once a month for 3 consecutive times. The clinical efficacies of two groups were observed, and the changes of ocular hemodynamic indexes and serum factor levels were compared between the two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of treatment group was 90.0%, significantly higher than 78.0% of control group ($P < 0.05$). After treatment, peak systolic flow rate (PSV) and end diastolic flow rate (EDV) were significantly increased, but resistance index (RI) and central macular retinal thickness (CMT) were significantly decreased in both groups ($P < 0.05$). After treatment, the improvement of fundus hemodynamic indexes in the treatment group was better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum C-reactive protein (CRP) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, serum CRP and VEGF levels in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Compound Xueshuantong Capsules combined with conbercept has a relatively ideal therapeutic

收稿日期: 2021-07-06

基金项目: 河南省科技计划项目 (LHGJ20190520)

作者简介: 李 彬, 主治医师, 研究方向是临床眼科学。E-mail: lb121212@yeah.net

*通信作者: 石荣先, 主任医师。

effect in treatment of age-related macular degeneration, and can effectively improve the levels of serum CRP, VEGF and fundus hemodynamics, which has a high clinical application value.

Key words: Compound Xueshuantong Capsules; Conbercept Ophthalmic Injection; macular degeneration; PSV; VEGF

黄斑变性在眼科临床上属于常见的致盲性疾病,该病患者多为 ≥ 50 岁的中老年人,相关调查显示,国内黄斑变性的发病率约为11%,截止到目前该病在国内常见致盲原因排位中居于第三位,已经严重影响到患者的日常生活质量^[1]。当前,临床关于黄斑变性具体病因的相关临床研究工作尚未明确,针对该病临床主要通过向玻璃体重注射血管内皮生长因子(VEGF)药物、手术、光动力干预等方法进行治疗。康柏西普是近年来出现的一种抗VEGF融合蛋白,该药能够有效抑制VEGF和受体结合,从而达到对VEGF增生抑制的目的,在阻断新生血管中具有极为重要的作用^[2]。复方血栓通胶囊属于中药制剂,药物中的三七、黄芪等药物成分在活血化瘀、改善微循环等方面效果理想,而且该药无不良反应,经常用于视网膜静脉阻塞等眼科疾病的临床治疗工作,其效果已被认可^[3]。鉴于此,本研究探讨复方血栓通胶囊联合康柏西普治疗黄斑变性的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年1月—2020年12月河南大学第一附属医院收治的200例黄斑变性患者,其中男106例,女94例;年龄50~84岁,平均年龄(78.34 \pm 5.40)岁;病程7~120个月,平均病程(45.80 \pm 1.11)个月。在医院伦理委员会监督下开展本研究,批件号是医学伦审(2020)第85号。

纳入标准:(1)符合《眼科学》(第2版)中黄斑变性的诊断标准^[4];经过眼底荧光素血管造影检查、光学相干断层扫描检查等确诊为黄斑变性。(2)符合黄斑变性诊断标准,且视力在近6个月无明显变化者;(3)裸眼视力 ≤ 0.4 。(3)最近30d内未服用过影响本次研究的药物。(4)科室专人向患者介绍本次研究内容后,患者自愿加入。(5)中医诊断标准:参照《中医眼科学》相关要求^[5]。

排除标准:(1)患有视网膜病变、青光眼、恶性肿瘤、凝血功能异常、心肝肾等器官严重性疾病。(2)无法配合出院后随访工作者。(3)精神思维混乱,沟通交流不畅者。(4)基础资料不全,研究中途退出者等。

1.2 药物

复方血栓通胶囊由广东众生药业股份有限公司生产,规格0.5g/粒,产品批号2005041;康柏西普眼用注射液由成都康弘生物科技有限公司生产,规格10mg/mL,0.2mL/支,产品批号201906b16。

1.3 分组和治疗方法

按照随机抽样法将所有患者分为对照组与治疗组,每组各100例。其中。其中对照组男55例,女45例;平均年龄(78.34 \pm 5.40)岁;病程7~119个月,平均病程(45.80 \pm 1.10)个月。治疗组男51例,女49例;年龄50~85岁,平均年龄(77.89 \pm 5.50)岁,病程7~120个月,平均病程(45.80 \pm 1.00)个月。两组一般资料比较具有可比性。

对照组患者使用康柏西普眼用注射液。眼球表面麻醉后进行常规消毒,开睑器开睑后,从角巩膜缘后3.5mm距离处垂直巩膜向睫状体平坦进针,缓慢推药0.2mL。注射完毕拔出针头,使用无菌棉签压迫穿刺处10s,防止药物返流。后用无菌纱布包裹注射眼。休息时侧卧睡眠防止药物影响视力。治疗组在注射康柏西普眼用注射液后第2天口服复方血栓通胶囊,3粒/次,3次/d,连续用药3个月。两组患者康柏西普注射每月1次,连续3次,并进行每月定期随访1次。告知患者睡眠时选择侧卧体位,避免药物影响到视力检查结果。

1.4 临床疗效标准^[6]

显效:治疗后患者视力提高2行,黄斑硬化渗漏、遮荧光下降超过50%;有效:治疗后,患者视力提升1行,黄斑硬化渗漏,遮蔽荧光缩减下降在10%~50%;无效:治疗后,患者视力情况未见好转,黄斑硬化渗漏、遮蔽荧光缩减不到10%。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 眼血液动力学指标 治疗前后采用飞利浦彩色多普勒超声显像仪(型号HDI-5000-SONOCT,探头频率5.0MHz)扫描眼球后三角区,获得睫状后短动脉(SPCA)的血流频谱。测量时取3~5个搏动周期的最佳频谱,检测参数包括收缩期峰值流速(PSV)、舒张末期流速(EDV)、黄斑中心视网膜厚度(CMT)及阻力指数(RI)。于治疗前及治疗3个

月各检测 1 次^[7]。

1.5.2 血清因子水平 采集患者 5 mL 空腹 12 h 静脉血，分离血清处理后，借助免疫速率散射比浊法检测血清 C-反应蛋白 (CRP)，借助酶标仪通过双抗体夹心酶联免疫吸附法检测血清血管内皮生长因子 (VEGF) 水平^[8]。

1.6 不良反应观察

观察两组患者治疗过程中的不良反应。

1.7 统计学分析

通过 SPSS 22.0 软件分析数据，临床疗效使用百分比表示，采用 χ^2 检验，血清 CRP 水平、VEGF 水平采用 $\bar{x} \pm s$ 描述，使用 *t* 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组总有效率是 90.0%，显著高于对照组的 78.0% ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组眼底血流动力学指标比较

治疗后，两组 PSV、EDV 显著升高，但 RI、CMT 显著降低 ($P < 0.05$)；治疗后，治疗组眼底血流动力学指标改善优于对照组 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组血清 CRP、VEGF 水平比较

治疗后，两组血清 CRP、VEGF 水平显著降低 ($P < 0.05$)；治疗后，治疗组血清 CRP、VEGF 水平低于对照组 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	100	40	38	22	78.0
治疗	100	50	40	10	90.0*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组眼底血流动力学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on fundus hemodynamic indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	PSV/(cm·s ⁻¹)	EDV/(cm·s ⁻¹)	RI	CMT/mm
对照	100	治疗前	5.23 ± 1.23	1.76 ± 0.35	0.86 ± 0.30	387.65 ± 57.92
		治疗后	7.90 ± 2.09*	2.67 ± 0.64*	0.76 ± 0.11*	319.76 ± 54.23*
治疗	100	治疗前	5.18 ± 1.76	1.68 ± 0.42	0.89 ± 0.21	388.32 ± 59.97
		治疗后	10.15 ± 1.67* [▲]	3.79 ± 0.56* [▲]	0.54 ± 0.20* [▲]	265.87 ± 54.92* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组血清 CRP、VEGF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum CRP and VEGF level between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CRP 水平/(mg·L ⁻¹)		VEGF 水平/(ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	100	9.38 ± 1.26	7.65 ± 1.05*	152.85 ± 20.70	92.30 ± 10.44*
治疗	100	9.39 ± 1.28	6.50 ± 0.60* [▲]	152.86 ± 20.68	78.83 ± 10.82* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 不良反应比较

两组治疗过程中均未发生严重不良反应。

3 讨论

黄斑变性作为一种常见的眼科疾病，该病病程发展急骤，会引发视力下降、视物模糊等相关症状，情况严重时甚至会导致失明，对患者的日常生活

活与工作造成严重影响^[9]。黄斑变性的发病机制极为复杂，研究发现同炎症反应、循环功能障碍、氧化损伤、新陈代谢失调、光损害等多种因素有密切关系。临床根据患者表现不同将黄斑变性分为两种类型，一种是干性黄斑变性，一种是湿性黄斑变性。当前临床针对该病尚无特效治疗药物。随着临

床研究工作的不断深入,目前公认的治疗黄斑变性的药物是抗氧化剂^[10]。黄斑变性属于中医学“视瞻昏渺”“暴盲”范畴,病理表现为眼底水互互结,瘀血既是病理产物,又是影响视力的因素。近年来中西医结合治疗逐步应用于眼科领域,取得较为理想的效果^[11]。

近年来,随着国内医疗科学技术的不断发展与进步,玻璃体注射药物等方法已经逐步应用于黄斑变性的治疗中,尤其是将康柏西普药物注射到玻璃体中已经成为该疾病治疗的新方法。康柏西普能够直接作用于血管内皮细胞,抑制其增殖与迁徙速度。黄斑变性使用抗氧化剂治疗,能够有效阻止自由基损害细胞,从而起到保护作用^[12]。复方血栓通胶囊中的黄芪、三七、丹参等可活血化瘀,疏通经络,能够加快眼部血液循环,改善局部缺血缺氧状况^[13-14]。方中三七化瘀、止血、通脉、活血,常用于眼部既需止血又需化瘀的疾病,其所含三七皂苷能收缩血管,缩短凝血时间,并使血小板增加,起止血作用。现代药理学研究表明,该药物能有效降低外周血管阻力,可扩张血管,促冠脉血流量增多,同时还有抗凝、抗血栓形成、改善机体应激反应等作用,能有效改善患者眼部血液循环,增多眼部血流量,有利于病情缓解^[15]。两种药物联合使用,从而有效保证临床疗效,提高视力改善率。

此次研究显示,治疗12周后治疗组临床疗效高于对照组($P<0.05$),结果提示,联合用药在提高临床疗效、视力方面效果较为理想。分析结果认为,康柏西普是我国自主研发的新型抗VEGF融合蛋白药物,能够竞争性的同VEGF受体结合,并对VEGF激活进行有效抑制,从而在病理性新生血管形成过程中发挥阻止作用,起到防治黄斑变性的作用^[16]。另外,该药物的半衰期时间较长,可以长时间保持较为稳定的血药浓度,药物价格不高。但是使用药物后,部分患者出现注射位置出血、眼内压力升高、结膜充血等问题,上述问题均是因为玻璃体中注射药物而造成,因此使用该药物时要格外注意^[17]。本次研究数据显示,治疗3个月后治疗组PSV、EDV等指标高于对照组($P<0.05$),RI、CMT等指标低于对照组($P<0.05$),复方血栓通胶囊联合康柏西普眼用注射液能有效降低血流阻力,改善眼部血流状态。患者因黄斑区硬性渗出或出血,渗出物或血液积聚于黄斑区视网膜下,引起CMT增厚,在渗出或出血吸收后,CMT可明显改善,黄斑区又是视

网膜视觉最敏感的区域,对视力影响较大,故渗出与出血的消退可明显提高视力^[18]。治疗后治疗组血清CRP、VEGF水平低于对照组($P<0.05$),结果提示,联合用药在改善血清CRP、VEGF水平,促进视力恢复方面效果尚佳。相关研究表明,黄斑变性患者的视网膜色素上皮VEGF存在不正常增生,导致患者的视力水平出现异常。分析原因可能是血管内上皮的受体增殖和新生血管之间具有一定的关系,当细胞出现增殖时,会催生出新生血管,不断渗透后导致出血性脱离现象^[19]。目前在临床中CRP是较为常见的炎症因子水平的指标之一,对抗原进行识别并且对补体系统进行唤醒,激活吞噬细胞,抑制炎症因子的进一步发展。现代临床药理学研究显示,联合复方血栓通胶囊治疗可使外周血管阻力有效降低,扩张外周血管,提高血流量,同时还能进行抗凝,改善机体应激反应、眼部血液循环,可有效提高患者眼部的血液流量,可有效缓解患者的病情^[20]。

综上所述,复方血栓通胶囊联合康柏西普治疗老年黄斑变性具有较为理想的疗效,可有效改善血清CRP、VEGF水平及眼底血流动力学指标,具有较高的临床应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 高境繁,张璐.miRNA在老年性黄斑变性发病机制中的作用研究进展[J].中华眼底病杂志,2021,37(6):488-491.
- [2] 刘萍萍,朱振流,丁鲁娜,等.康柏西普治疗湿性年龄相关性黄斑变性后黄斑区视网膜结构的变化[J].国际眼科杂志,2020,20(2):346-349.
- [3] 蒋晓男,李世洋,肖建和.复方血栓通胶囊联合玻璃体腔内注射康柏西普治疗糖尿病患者白内障术后临床研究[J].新中医,2020,52(8):99-101.
- [4] 管怀进.眼科学.[M].第2版.北京:科学出版社,2013:1-2.
- [5] 彭清华.中医眼科学[M].北京:中国中医药出版社,2012:1-3.
- [6] 邵毅,王珊珊,袁晴.糖尿病黄斑水肿诊治规范—2018欧洲视网膜专家协会指南解读[J].国际眼科杂志,2020,20(01):1-3.
- [7] Deng L, Tan G, Kai W U, et al. Comparison of single dose injection of Compaq and rezumab in treatment of exudative age-related macular degeneration [J]. *Med Sci J Centr South China*, 2018, 17(21): 1114-1116.
- [8] 赵中芳,杜改萍.玻璃体腔注射康柏西普联合激光治

- 疗视网膜静脉阻塞黄斑水肿的长期疗效 [J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2020, 22(7): 518-523.
- [9] 蒋鹏飞, 彭俊, 曾志成, 等. 散血明目片联合康柏西普眼用注射液对湿性老年性黄斑变性患者视网膜厚度的影响 [J]. 中医杂志, 2020, 10(11): 115-120.
- [10] Feng-Shuang M A, Dermatology D O. Effect of compound glycyrrhizin combined with levocetirizine hydrochloride on Th1/Th2 cytokine levels in patients with dermatitis and eczema [J]. *Sys Med*, 2019, 10(12): 110-115.
- [11] 张晶旭. 复方血栓通胶囊联合玻璃体腔注射朗沐治疗眼底出血的临床疗效和安全性 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(4): 155-156.
- [12] 刘萍萍, 朱振流, 丁鲁娜, 等. 康柏西普治疗湿性年龄相关性黄斑变性后黄斑区视网膜结构的变化 [J]. 国际眼科杂志, 2020, 15(20): 112-114.
- [13] 闵晓雪, 刘依琳, 周思睿, 等. 新生血管性老年性黄斑变性及近视性脉络膜新生血管患眼抗血管内皮生长因子药物治疗前后光相干断层扫描血管成像对比观察 [J]. 中华眼底病杂志, 2019, 35(1): 36-39.
- [14] 李 宁. UPLC-Q-OrbitrapHRMS 结合主成分分析的复方血栓通胶囊质量评价研究 [J]. 中草药, 2018, 49(19): 4552-4560.
- [15] 陈 梅, 曾志成, 彭 俊, 等. 益气养阴活血利水复方联合玻璃体腔注射康柏西普对糖尿病黄斑水肿患者玻璃体液 HIF-1 α 和 VEGF 表达影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(2): 22-26.
- [16] Ju M K, Lee M W, Lim H B, *et al.* Longitudinal changes in the ganglion cell-inner plexiform layer thickness of age-related macular degeneration [J]. *Acta Ophthalmologica*, 2021, 9(13): 434-436.
- [17] 张 娟, 黎 铎, 罗晨峻, 等. 老年性黄斑变性不同活动性脉络膜新生血管的光相干断层扫描血管成像观察 [J]. 中华眼底病杂志, 2019, 35(1): 40-44.
- [18] 蒋鹏飞, 彭 俊, 曾志成, 等. 散血明目片联合康柏西普眼用注射液对湿性老年性黄斑变性患者视网膜厚度的影响 [J]. 中医杂志, 2020(2): 49-54.
- [19] 张 鹏, 高 蕾, 王淑静, 等. 康柏西普不同玻璃体腔注射方案治疗湿性年龄相关性黄斑变性的疗效及安全性比较 [J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2021, 23(4): 260-266.
- [20] 陆勤康, 张军涛, 赖晓明, 等. 中西医结合治疗湿性老年性黄斑变性临床研究 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(2): 128-131.

[责任编辑 金玉洁]